Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau
Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. L. HEILMEYER

und der

Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Kassel
Direktor: Professor Dr. J. BAUMANN

ÜBER DIE STÖRUNG DER GLUCURONIDBILDUNG BEIM HÄMOLYTISCHEN IKTERUS UND DEREN BEEINFLUSSUNG DURCH DIE MILZEXSTIRPATION

(Klinische Wochenschrift Nr. 20, 1962)

Kurzfassung

der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg im Breisgau

vorgelegt von

GÜNTER BAUMANN

aus Kassel

1962

Dekan: Professor Dr. A. FLECKENSTEIN

Referent: Professor Dr. H. SCHUBOTHE

) Die wesentlichen Teile dieser Veröffentlichung entstammen der Dissertation von G. Baumann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck
aus „Klinische Wochenschrift", 40. Jahrgang, 20. Heft, 15. Oktober 1962, S. 1041—1045
Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg / J. F. Bergmann, München

Über die Störung der Glucuronidbildung beim hämolytischen Ikterus und deren Beeinflussung durch die Milzexstirpation

Von

K. Beck, H. Schubothe und G. Baumann

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. L. Heilmeyer) und der Chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Kassel (Direktor: Prof. Dr. I. Baumann)

Wir haben wiederholt Untersuchungsergebnisse mitgeteilt, nach denen die Glucuronsäureausscheidung im Harn beim hämolytischen Ikterus vermindert ist und die orale Verabreichung von Menthol nur mit einer verzögerten und ungenügenden Mehrausscheidung von gepaarter Glucuronsäure im Harn beantwortet wird[3, 5]. Die Untersuchungen sollten jetzt mit modifizierter Versuchsanordnung erweitert werden, wobei uns vor allem die Frage interessierte, ob und wieweit die Störung der Glucuronidbildung durch die Entfernung der Milz beeinflußt würde. Da man annehmen muß, daß sich die verzögerte Entgiftung toxischer Glucuronsäurepaarlinge im Laufe der Zeit schädigend auf den Organismus auswirkt, war es auch von klinischem Interesse, zu erfahren, ob durch die Milzexstirpation mit der Beseitigung der verstärkten Hämolyse eine Normalisierung der Fähigkeit zur Glucuronidsynthese eintritt.

Methode

Um feinere Differenzen der Glucuronsäureausscheidung zu erfassen, wurde die frühere Versuchsanordnung[3] jetzt dahingehend geändert, daß der Harn nach Belastung mit Menthol nicht nur in Dreistundenportionen, sondern während der ersten 6 Std auch in Einstundenportionen gewonnen wurde. Wie früher wurde zunächst in einem 24 Std-Harn die ausgeschiedene Glucuronsäuremenge bestimmt. Am folgenden Morgen wurde auf nüchternen Magen 1 g Menthol in einer feuchten Oblate zusammen mit 1 Liter dünnem heißem Lindenblütentee verabreicht. Der Tee wurde im Verlaufe von 20 min getrunken. In den darauffolgenden 6 Std hielten sowohl die Patienten als auch die Vergleichspersonen strenge Bettruhe und Nahrungskarenz ein. Die Bestimmung der Glucuronsäure in den einzelnen Harnfraktionen erfolgte wieder nach der Carbazolmethode von Dische[10].

Untersuchungsgut

A. Als normale Vergleichsgruppe wurden 30 Personen untersucht, die hinsichtlich Blutbildung und -abbau, Bilirubinstoffwechsel, Leber, Verdauungstrakt und Nieren als gesund anzusehen waren und zum

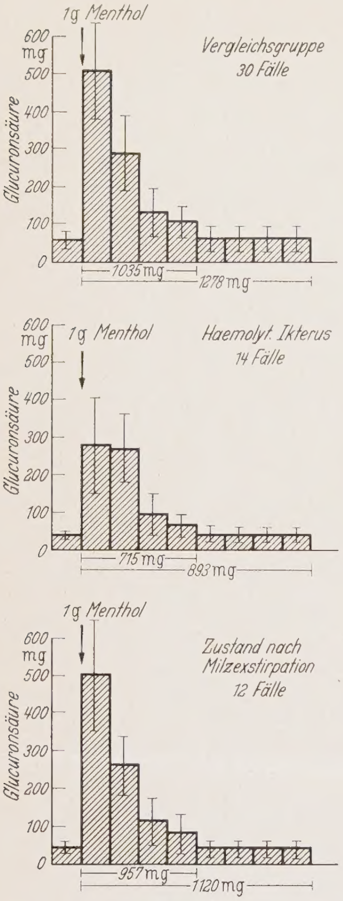

Abb. 1

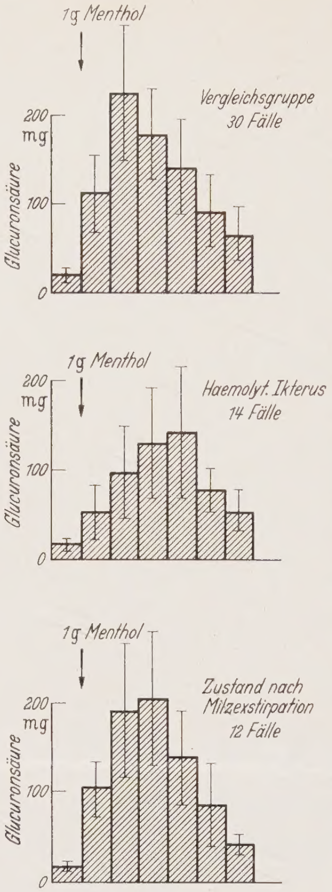

Abb. 2

Abb. 1. Glucuronsäureausscheidung im Harn vor und nach Belastung mit Menthol. Als Säulen sind die jeweils in 3 Std zur Ausscheidung gelangenden Glucuronsäuremengen dargestellt, eingezeichnet ist die Standardabweichung $\pm 1\,\sigma$

Abb. 2. Im Gegensatz zu Abb. 1 sind hier die in Einstundenportionen zur Ausscheidung gelangenden Glucuronsäuremengen dargestellt. Man erkennt daß sich bei dieser Methode der stündlichen Fraktionierung feinere Differenzen, vor allem auch bezüglich der Lage des Maximums aufdecken lassen

größten Teil aus dem Krankengut der Unfallabteilung einer chirurgischen Klinik stammten.

B. Die 14 Patienten mit manifestem hämolytischem Ikterus erfüllten folgende Kriterien: 1. Erhöhung der Reticulocytenzahlen auf über 40‰. 2. Verminderung der mit Cr^{51} bestimmten Erythrocytenlebenszeiten auf $T/2 < 19$ Tage. 3. Erhöhung der Serumbilirubinspiegel auf Werte über 1 mg-%.

Dabei handelte es sich im einzelnen um folgende Krankheitsbilder:

Hereditäre sphärocytäre hämolytische Anämien (6).

Hereditäre nicht sphärocytäre hämolytische Anämien (2).

Chronische hämolytische Anämien mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (2).

Hämolytische Erkrankung durch inkomplette Wärmeautoantikörper (1).

Chronische Kälteagglutininkrankheit (1).

Rheumatische Erkrankungen mit hämolytischer Komponente (Felty-Syndrom) (2).

C. Bei den 12 Patienten, die durch die Milzentfernung von ihrer vorher manifesten hämolytischen Erkrankung bzw. den hämolytischen Begleitsymptomen ihrer Grundkrankheit geheilt worden waren, hatten im einzelnen folgende Leiden vorgelegen:

Hereditäre sphärocytäre hämolytische Anämien (9).

Hämolytische Erkrankung durch inkomplette Wärmeautoantikörper (1).

Rheumatische Erkrankung mit hämolytischer Komponente (Felty-Syndrom) (1).

Retikulose mit Hypergammaglobulinämie und nichtimmunologischer erworbener hämolytischer Anämie (1).

Bei drei Fällen mit hereditärer sphärocytärer hämolytischer Anämie hatten wir Gelegenheit, die Untersuchungen am gleichen Patienten vor und nach Milzexstirpation durchzuführen; diese Patienten sind demnach sowohl in Gruppe B als auch in Gruppe C vertreten.

Ergebnisse

Detaillierte Befunde mit Wiedergabe der Einzelwerte finden sich bei Baumann[2]. In Tabelle 1 sind die errechneten Mittelwerte mit Streubreite angegeben. Sie werden durch die Diagramme der Abb. 1 und 2 weiter veranschaulicht.

Die durchschnittliche Tagesausscheidung der 30 *Normalpersonen* zeigt mit 464 mg Glucuronsäure weitgehende Übereinstimmung mit unseren früheren Ergebnissen[3,5] und denen anderer Autoren[6,11,14,15]. Nach der Verabreichung des Menthols steigt die stündliche Glucuronsäureausscheidung um ein Mehrfaches an. Sie erreicht in der zweiten Stunde ihr Maximum, um dann wieder kontinuierlich abzufallen.

Bei Patienten mit *manifestem hämolytischem Ikterus* ist bereits die Grundausscheidung mit 324 mg Glucuronsäure/die der Norm gegenüber signifikant erniedrigt ($p < 0{,}001$). Nach Belastung mit Menthol ist der Anstieg der Glucuronsäureausscheidung stark verzögert und erreicht erst in der vierten Stunde sein Maximum, dessen Wert beträchtlich unter dem Maximalwert der Normalfälle liegt. Entsprechend ist auch die gesamte 24-Std.-Ausscheidung

Tabelle 1. *Glucuronsäureausscheidung im Harn in mg vor und nach Belastung mit 1 g Menthol*
Mittelwerte und Standardabweichungen $\pm 1\sigma$.

24 Std	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.—9.	10.—12.	13.—24.	1.—24.
vor Belastung	Std. nach Belastung									
A. Normale (30 Untersuchte)										
464 ±180	109 ±44	*224* ±77	176 ±49	138 ±49	91 ±38	62 ±29	131 ±63	106 ±41	243 ±135	1278 ±296
B. Hämolytischer Ikterus (14 Patienten)										
324 ±85	50 ±29	99 ±52	131 ±60	*143* ±76	77 ±24	53 ±23	96 ±54	66 ±28	178 ±79	893 ±208
C. Zustand nach Milzexstirpation bei hämolytischem Ikterus (12 Patienten)										
359 ±102	103 ±33	190 ±76	*207* ±74	136 ±52	81 ±45	41 ±11	116 ±62	82 ±52	163 ±88	1120 ±367

nach Belastung der Norm gegenüber erniedrigt. Die statistische Auswertung ergab für die Mittelwertsdifferenzen der ersten 3 Std folgende Wahrscheinlichkeiten: 1. und 2. Std $p < 0{,}001$, 3. Std $p < 0{,}01$. Die Verzögerung des Glucuronidanfalles beim hämolytischen Ikterus ist damit absolut gesichert und die früheren Ergebnisse finden an einer weiteren Gruppe von Patienten ihre Bestätigung. Prinzipielle Unterschiede zwischen kongenitalem und erworbenem hämolytischem Ikterus ließen sich nicht aufdecken (Abb. 3).

Die Patienten mit *Zustand nach Milzexstirpation* scheiden im normalen Tagesharn nur wenig mehr gepaarte Glucuronsäuren aus als die Patienten mit manifestem hämolytischem Ikterus. Die Differenz ist mit $p > 0{,}2$ nicht signifikant. Dagegen ist der Unterschied zur Normalgruppe mit $p < 0{,}05$ noch statistisch zu sichern. Nach Mentholbelastung gleichen aber die Werte weit mehr denen der Normalgruppe als denen der Patienten mit manifestem hämolytischem Ikterus. Das Maximum des Glucuronidanfalles wird bereits in der dritten Stunde erreicht, sein Wert unterscheidet sich nicht mehr wesentlich von dem normalen Maximalwert. Weder für die ersten 3 Std noch für die gesamten 24 Std nach Belastung ließen sich signifikante Abweichungen von der Norm berechnen. Dagegen weichen die Werte mit der gleichen Wahrscheinlichkeit wie die normalen von denen der Patienten mit manifestem hämolytischem Ikterus ab. Mit der Mentholbelastung ist also bei den Patienten, denen die Milz entfernt worden war, eine Störung der Glucuronidbildung statistisch nicht mehr faßbar. Eine leichte Verzögerung könnte sich in dem späteren Auftreten des Maximums noch manifestieren.

In ähnlicher Weise war auch im Einzelfalle bei den drei Patienten, die vor und nach Milzexstirpation untersucht worden waren, eine Besserung der Glucuronidbildung zu erkennen (s. Tabelle 2). Das Maximum des Glucuronidanfalles war in jedem Falle auf einen früheren Zeitpunkt verschoben, die Werte nach Mentholbelastung lagen höher, während die normale Tagesausscheidung keine wesentliche Änderung erfuhr.

Tabelle 2. *Glucuronsäureausscheidung im Harn in mg vor und nach Belastung mit 1 g Menthol*
Einzelwerte und zugehörige Mittelwerte von 3 Patienten mit hereditärer sphärocytärer hämolytischer Anämie, I vor der Splenektomie, II nach der Splenektomie.

	24 Std vor Belastung	1.	2.	3.	4.	5	6.	Tage nach der Operation
		Std nach Belastung						
I	396	22	31	54	*68*	54	46	
II	322	109	181	*357*	160	126	44	19
I	336	120	183	*201*	110	68	40	
II	399	147	*218*	158	97	65	21	14
I	242	62	163	*204*	110	59	30	
II	303	94	*213*	143	93	81	26	14
		Mittelwerte						
I	325	68	126	153	96	60	39	
II	341	117	204	225	117	91	30	

Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen sich dahingehend zusammenfassen:

1. Patienten mit hämolytischem Ikterus scheiden im Harn auch ohne Belastung mit exogenen Substanzen weniger gepaarte Glucuronsäuren aus als Normale.

2. Die Störung bei der Bildung harngängiger Glucuronide wird besonders deutlich, wenn man die Patienten zusätzlich mit einer Substanz belastet, die an Glucuronsäure gepaart werden muß.

3. Nach Milzexstirpation tritt mit der Normalisierung der Erythrocytenlebenszeit eine entscheidende Besserung der Störung ein. Die Patienten sind jedoch noch nicht imstande, in völlig normalem Ausmaße harngängige Glucuronide zu bilden. Während sie auf die Belastung mit Menthol praktisch normal zu reagieren vermögen, so daß statistische Unterschiede zur Norm nicht mehr faßbar werden, liegt die tägliche Gesamtausscheidung von Harnglucuroniden ohne zusätzliche Belastung noch nicht im Normalbereich.

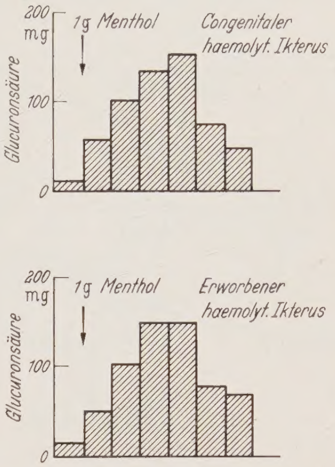

Abb. 3. Stündliche Glucuronsäureausscheidung im Harn vor und nach Belastung mit Menthol. Die Störung ist beim kongenitalen hämolytischen Ikterus und beim erworbenen hämolytischen Ikterus gleich stark ausgeprägt

Da auch das Bilirubin vornehmlich auf dem Glucuronidwege entgiftet wird, und die Vermehrung des indirekten Bilirubins im Blute ebenfalls auf eine für die vorliegenden Verhältnisse nicht mehr ausreichende Glucuronidbildung hinweist, ist es naheliegend, die verminderte Glucuronsäureausscheidung im Harn mit dem gestörten Bilirubinstoffwechsel beim hämolytischen Ikterus in Zusammenhang zu bringen. Die plausibelste Erklärung dürfte mit der Annahme einer Hemmung der Bildung harngängiger Glucoronide durch das Bilirubin gegeben sein. Nachdem von der Leber das vermehrt anfallende Bilirubin nicht mehr bewältigt wird, würden auch andere Glucuronsäurepaarlinge bei ihrer Entgiftung zu kurz kommen. Es würde sich also lediglich um eine Konkurrenz der verschiedenen zu glucuronierenden Substanzen um das entgiftende System handeln. Dabei ist es möglicherweise nicht das letztlich die Glucuronidsynthese katalysierende Ferment (Glucuronyltransferase), um das konkurriert wird, sondern ein allmählich sich einstellender relativer Mangel an aktivierter Glucuronsäure (Uridin-diphosphoglucuronsäure), der die verzögerte Entgiftung erklären könnte. Die Kapazität der Leber zur Glucuronidbildung wäre überschritten, brauchte jedoch der Norm gegenüber nicht eingeschränkt zu sein. Die durch den vermehrten Bilirubinanfall infolge gesteigerter Hämolyse bedingte Störung müßte verschwinden, sobald sich der Bilirubinanfall normalisiert.

Wir haben jedoch bereits früher erwogen, ob nicht zusätzlich eine absolute Insuffizienz bzw. Erschöpfung

des glucuronidbildenden Systems der Leber, also eine Verminderung seiner Kapazität vorliegen könne[3]. Dabei ist von folgender Erwägung auszugehen: Das indirekte Bilirubin ist ein Zellgift, das nach ZETTERSTRÖM und ERNSTER[21] entkoppelnd auf die oxydative Phosphorylierung wirkt. Wenngleich im in vitro-Versuch eine deutliche Entkopplung erst bei einer Bilirubinkonzentration von 20 mg-% nachzuweisen ist, so wäre es doch denkbar, daß durch den jahrelang verstärkten Bilirubinanfall beim hämolytischen Ikterus die entkoppelnde Konzentration in der Leberzelle erreicht wird. Eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung in der Leberzelle würde aber eine Störung der Glucuronidbildung herbeiführen, da auch bei dieser Entgiftungsreaktion Adenosintriphosphat den initialen

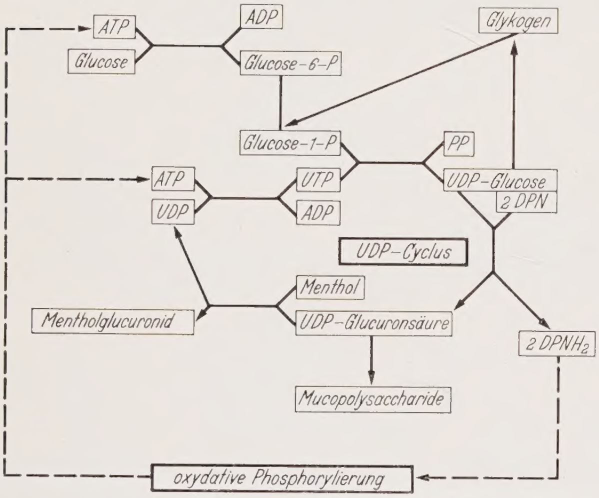

Abb. 4. Schema der Glucuronidbildung (nach BECK und RICHTER). Abkürzungen: ATP Adenosintriphosphat, ADP Adenosindiphosphat, UDP Uridindiphosphat, UTP Uridintriphosphat, PP Pyrophosphat, DPN Diphosphopyridinnucleotid (oxydierte Form), $DPNH_2$ Diphosphopyridinnucleotid (reduzierte Form)

Energiedonator darstellt, wie aus dem Schema der Abb. 4 zu entnehmen ist. Das vermehrt anfallende Bilirubin würde sich also auf die Glucuronidbildung und damit auf sein eigenes Entgiftungssystem schädigend auswirken. Vielleicht könnte ein solcher allmählich entstehender circulus vitiosus auch erklären, daß beim kongenitalen hämolytischen Ikterus die Gelbsucht erst in späteren Lebensjahren auftritt, obwohl kein Anhalt dafür besteht, daß die verstärkte Blutmauserung in der Kindheit weniger ausgeprägt ist, oder daß in der Kindheit wesentlich besser mit Glucuronsäure gepaart werden kann als im Erwachsenenalter[6]. Aber auch bei dieser Annahme einer „chronischen Bilirubinvergiftung" sollte man erwarten, daß sich die Fähigkeit zur Glucuronidbildung nach Milzexstirpation und Normalisierung des Blutumsatzes wieder vollständig erholt in gleicher Weise, wie etwa eine Thyreotoxikose nach Entfernung der Basedowstruma durch Wegfall der entkoppelnden Substanzen klinisch ausheilt. Gegen eine völlige Normalisierung der Glucuronidbildung nach Milzexstirpation spricht jedoch neben unseren Befunden, nach denen die Ausscheidung von gepaarten Glucuronsäuren im Harn noch herabgesetzt ist, auch die Tatsache, daß eine persistierende Hyperbilirubinämie nach Milzexstirpation trotz völliger Normalisierung der Erythrocytenlebenszeit immer wieder beobachtet wird[9,18-20]. In unserem Untersuchungsgut zeigten fünf Patienten nach Milzentfernung noch einen Bilirubinspiegel von über 1 mg-%. Bei diesen Patienten war auch die Glucuronsäureausscheidung im Harn im Mittel stärker herabgesetzt als bei der Gesamtgruppe der Milzexstirpierten (Tabelle 3).

Tabelle 3. *Glucuronsäureausscheidung im Harn in mg vor und nach Belastung mit 1 g Menthol bei hämolytischem Ikterus*
I Mittelwerte von 5 Patienten mit persistierender Hyperbilirubinämie nach Splenektomie.
II Vergleichsweise Mittelwerte der Gesamtgruppe mit Zustand nach Splenektomie (12 Patienten).

	24 Std	1.	2.	3.	4.	5.	6.
	vor Belastung	Std nach Belastung					
I	293	87	174	*196*	127	77	46
II	359	103	190	*207*	136	81	41

Obgleich für dieses Bestehenbleiben einer restlichen Glucuronidbildungsstörung eine endgültige Erklärung noch nicht zu geben ist, sollen zwei Möglichkeiten zur Diskussion gestellt werden:

1. Bekanntlich findet man bei Patienten mit hereditärem hämolytischem Ikterus neben der eigentlichen Erkrankung auch andere hereditäre Anomalien wie Mißbildungen der Augen, angewachsene Ohrläppchen, Otosklerose, Polydaktylie, Hohl-, Klump- und Spitzfuß, Herzfehler, Muskeldystrophien, Epilepsie usw.[12,13], die nicht als Folge der Blutkrankheit selbst aufzufassen sind, sondern neben dieser bestehen. Es wäre nun möglich, daß der Mechanismus der Glucuronidbildung oder irgendeine seiner vorangehenden Reaktionen (s. Abb. 4) ebenfalls von einer konstitutionellen Minderwertigkeit betroffen ist.

Bei einem bestimmten Rattenstamm ist ein solcher „inborn error of metabolism" bekannt[7,17]. Auf Grund eines fast völligen Fehlens der Glucuronyltransferase besteht bei den betroffenen Tieren ein ständiger Ikterus und auch andere Glucuronsäurepaarlinge werden kaum konjugiert. Ein ähnliches Bild stellt das Crigler-Najjar-Syndrom beim Menschen dar[8]. Eine leichtere Störung der Glucuronidbildung konnten wir bei Patienten mit der konstitutionellen Bilirubinerhöhung vom Typ des Morbus Meulengracht feststellen[4,5,16]. Sie ist nach ARIAS auf eine verminderte Aktivität der Glucuronyltransferase in der Leberzelle zurückzuführen[1].

2. Als weitere Ursache der ausbleibenden Normalisierung der Glucuronidbildung nach Milzexstirpation käme eine überstandene Virushepatitis in Frage. Wir hätten es dann bei der persistierenden Hyperbilirubinämie mit der sog. posthepatitischen Hyperbilirubinämie zu tun, bei der sich eine Störung in der Bildung harnfähiger Glucuronide ebenfalls nachweisen läßt[4,5,16]. Diese Möglichkeit kann deshalb erwogen werden, weil die Hepatitisexposition bei Patienten mit hämolytischem Ikterus wegen häufiger Blutuntersuchungen, Injektionen und gelegentlicher Bluttransfusionen erhöht sein dürfte, wobei die Hepatitis durch den schon vorher bestehenden Ikterus unerkannt bleiben kann.

Die angeschnittenen Fragen bedürfen der weiteren Abklärung, die wahrscheinlich nur durch in vitro-Untersuchungen an bioptisch gewonnenem Lebergewebe möglich sein wird.

Zusammenfassung. Es konnte bei einer weiteren Gruppe von 14 Patienten mit hämolytischem Ikterus verschiedener Genese ein verminderter und nach Belastung mit Menthol auch verzögerter Anfall von gepaarten Glucuronsäuren im Harn festgestellt werden.

Nach Entfernung der Milz und Normalisierung des Blutumsatzes bildete sich diese Störung weitgehend aber nicht vollständig zurück. Die Bildung harngängiger Glucuronide ist vor allem dann noch eingeschränkt, wenn auch die Hyperbilirubinämie nach der Milzexstirpation persistiert.

Die Ergebnisse werden im Zusammenhang mit dem gestörten Bilirubinstoffwechsel beim hämolytischen Ikterus und dem Mechanismus der Glucuronidbildung diskutiert.

Literatur. [1] Arias, J. M., and J. M. London: Bilirubin glucuronide formation in vitro: demonstration of defect in Gilbert's disease. Science **126**, 563 (1957). — [2] Baumann, G.: Inaug.-Diss. Freiburg/Br. 1962. — [3] Beck, K., u. E. Beck: Die Störung der Glucuronidbildung beim hämolytischen Ikterus. Acta hepato-splenol. (Stuttg.) **7**, 155 (1960). — [4] Beck, K., u. B. Kiani: Zur Frage der Glucuronidbildung bei der funktionellen Hyperbilirubinämie unter Berücksichtigung der renalen Glucuronid-Clearance. Klin. Wschr. **38**, 428 (1960). — [5] Beck, K., u. H. A. Kühn: Beitrag zur Pathogenese der funktionellen Hyperbilirubinämie. Z. klin. Med. **155**, 547 (1959). — [6] Brox, G.: Beiträge zum Glucuronsäurestoffwechsel. Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **13**, 198 (1953). — [7] Carbone, J. V., and G. M. Grodsky: Constitutional nonhemolytic hyperbilirubinemia in the rat: defect of bilirubin conjugation. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **94**, 461 (1957). — [8] Crigler, J. F., and V. A. Najjar: Congenital familial nonhemolytic jaundice with Kernicterus. Pediatrics **10**, 169 1952). — [9] Dacie, J. V.: The hemolytic anemias, p. 128, p. 94. London: Churchill 1954. — [10] Dische, Z.: A new specific color reaction of hexuronic acid. J. biol. Chem. **167**, 189 (1947). — [11] Fretwurst, F., u. H. A. Ahlhelm: Untersuchungen über den Glucuronsäurestoffwechsel beim Menschen nach peroraler und intravenöser Zufuhr. Naunyn-Schmiedeberg's Arch exp. Path. Pharmak. **217**, 382 (1953). — [12] Gänsslen, M.: Der hämolytische Ikterus und die hämolytische Konstitution. Klin. Wschr. **20**, 929 (1927). — [13] Gänsslen, M., E. Zipperlen u. E. Schüz: Die hämolytische Konstitution. Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 1 1925). — [14] Heyde, W., u. H. Wieland: Untersuchungen über Entgiftung mittels Glucuronidbildung sowie deren Abhängigkeit vom Glykogen-Glukosehaushalt. Ärztl. Forsch. **14**, 412 (1960). — [15] Hollmann, S., u. E. Wille: Die Glucuronsäureausscheidung unter normalen Bedingungen und nach Zufuhr von Glucuronsäurelacton. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **290**, 91 (1952). — [16] Kühn, H. A., K. Beck u. E. Deppe: Über die Störungen der Glucuronidbildung bei der sogenannten funktionellen Hyperbilirubinämie. Gastroenterologia (Basel), Suppl. ad Vol. **90**, 101 (1958). — [17] Lathe, G. H., and M. Walker: An enzyme defect in human neonatal jaundice and in Gunn's strain of jaundiced rats. Biochem. J. **67**, 9 (1957). — [18] Meulengracht, E.: Handbook of haematology, p. 2305. Hal Downey (N.Y.) 1938. — [19] Naegeli, O.: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Haematologie, S. 299. Berlin: Springer 1931. — [20] Weinreich, J., u. H. Schubothe: Vergleichende hämatologische und klinische Untersuchungen bei Patienten mit kongenitalem hämolytischem Ikterus vor und nach Splenektomie. Klin. Wschr. **37**, 438 (1959). — [21] Zetterström, R., and L. Ernster: Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in isolated mitochondria. Nature (Lond.) **178**, 1335 (1956).

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545301_0022

Lebenslauf

Am 20. Juli 1936 wurde ich, Günter Baumann, als Sohn des Universitätsprofessors für Chirurgie Johannes Baumann und seiner Ehefrau Anny, geb. Bauer in Marburg an der Lahn geboren.

Im Juni 1942 kam ich nach Kassel, weil mein Vater die Stelle des ärztlichen Direktors und Leiters der chirurgischen Abteilung des Kasseler Stadtkrankenhauses übernahm. Vom August 1942 bis Oktober 1946 besuchte ich die Bürgerschule in Kassel und in Liebenau im Kreis Hofgeismar. Im Oktober 1946 trat ich in das Realgymnasium Wesertor in Kassel ein, wo ich am 3. März 1956 die Reifeprüfung ablegte. Vom Mai 1956 bis Oktober 1958 studierte ich Medizin an der Philipps - Universität in Marburg an der Lahn, wo ich am 31. Oktober 1958 die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom November 1958 bis November 1961 war ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg immatrikuliert. Hier bestand ich am 7. November 1961 die ärztliche Prüfung.

Seit 15. November 1961 war ich in der chirurgischen Abteilung des Freiburger Diakonissenhauses und in der Universitäts - Frauenklinik als Medizinalassistent tätig.